

甲状腺眼病的治疗及治疗反应预测因素的研究进展

蒋 炫, 龙 健*

重庆医科大学附属第一医院内分泌科, 重庆

收稿日期: 2024年11月16日; 录用日期: 2024年12月9日; 发布日期: 2024年12月17日

摘 要

甲状腺眼病(Thyroid eye disease, TED)是一种累及眼部的自身免疫性疾病。糖皮质激素是中至重度TED的首选药物治疗, 治疗不佳者可能导致疾病进展, 威胁患者视力, 严重者可致残。全面了解TED的治疗方式及影响治疗效果的因素有助于评估疾病预后, 尽早采取干预手段以避免患者出现严重的视力损害。本文结合近几年该方面的最新研究对此展开综述。

关键词

甲状腺眼病, 糖皮质激素, 预测因素

Research Progress on the Treatment of Thyroid Eye Disease and the Predictors of Treatment Response

Xuan Jiang, Jian Long*

Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Nov. 16th, 2024; accepted: Dec. 9th, 2024; published: Dec. 17th, 2024

Abstract

Thyroid eye disease (TED) is an autoimmune disease involving the eye. Glucocorticoids are the preferred pharmacologic treatment for patients with moderate-to-severe TED. Inadequate treatment can lead to disease progression, potentially jeopardizing vision and resulting in disability in severe

*通讯作者。

文章引用: 蒋炫, 龙健. 甲状腺眼病的治疗及治疗反应预测因素的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(12): 660-664.
DOI: 10.12677/acm.2024.14123132

cases. A comprehensive understanding of the treatment modalities and factors affecting the outcome of TED is helpful in assessing the prognosis of the disease and in taking early interventions to prevent severe visual impairment. This article summarizes the latest research in this area in recent years.

Keywords

Thyroid Eye Disease, Glucocorticoids, Predictors

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

甲状腺眼病(Thyroid eye disease, TED), 也称为 Graves 眼眶病, 是一种自身免疫性疾病, 大多数 TED 与 Graves 病有关[1], 约 10% 的 TED 也可出现在甲状腺功能正常和慢性自身免疫性甲状腺功能减退的患者中, 例如桥本氏甲状腺炎[2]。TED 最突出的临床表现是眼球突出和眼睑回缩, 严重时可能出现甲状腺功能障碍视神经病变和角膜破裂, 存在一定致残率[3] [4]。糖皮质激素是中至重度 TED 患者的一线治疗方式, 对于治疗不佳的患者其病情可能会进一步进展, 威胁患者视力, 严重影响患者生活质量。本文从临床特征、发病机制、诊断、治疗及预后五个方面对近年来国内外甲状腺眼病的研究进展进行综述。

2. 临床特征

TED 是一种双相性疾病, 多见于中年女性, 但在年龄较大的男性中更容易出现严重 TED。疾病最初是眼眶组织的急性炎症, 如疼痛、发红、水肿, 随病程进展逐渐增强, 然后炎症减轻和稳定, 组织持续扩张和纤维化, 称为慢性期。从持续炎症的初始活动期过渡到炎症消退的非活动期, 病程一般持续约 18~24 个月[5]。TED 是一种自限性疾病, 轻度 TED 可自行缓解, 但超过轻度的 TED 通常不会完全恢复。

3. 发病机制

TED 的发病机制尚不完全清楚, 但其特征是通过促甲状腺激素受体抗体(TSH-receptor antibody, TRAb)结合激活眼眶成纤维细胞, 导致细胞外基质分子的表达和糖胺聚糖的沉积, 从而导致肿胀、充血和结缔组织纤维化。最终引起眼外肌增大和眼眶脂肪扩张。目前的证据表明, 促甲状腺激素受体(TSH-receptor, TSHR)和胰岛素样生长因子受体-1 (Insulin-like growth factor receptor-1, IGF-1R)可能与 TED 的发病机制有关[6]。已确定的 TED 危险因素包括吸烟、性别、高龄、遗传学包括 HLADRB3*0101/*0202 杂合性、血清 TRAb 浓度高、甲状腺功能障碍、放射性碘治疗(RAI)、维生素 D 缺乏和高水平低密度脂蛋白胆固醇[7]。

4. 诊断

TED 的诊断是根据 Bartley 概述的以下两个标准之一做出的: 1. 当眼睑回缩明显时, 在排除混杂原因后, 还存在甲状腺功能或调节异常、眼球突出、视神经功能障碍或眼外肌受累时可诊断; 2. 如果不存在眼睑回缩, 则在甲状腺功能或调节异常的基础上, 通过眼球突出、视神经功能障碍或眼外肌受累来进行诊断[8]。

临床活动评分(CAS)是用于评估疾病活动度的指标。患者在初次就诊时进行评分,存在以下症状时各得1分:自发性眼眶痛、凝视诱发的眼眶痛、眼睑肿胀、眼睑红斑、结膜充血、结膜水肿和肉阜肿胀。初次就诊时 CAS ≥ 3 分提示活动性 TED。

欧洲格雷夫斯眼眶病小组(European Group on Graves' Orbitopathy, EUGOGO)认为 TED 的严重程度分为3类:轻度、中至重度和威胁视力。轻度定义为存在以下情况之一者:眼睑挛缩 $< 2\text{ mm}$ 、轻度软组织受累、突眼度 $< 3\text{ mm}$ 、一过性或不存在复视。存在以下情况之一时为中至重度:眼睑挛缩 $\geq 2\text{ mm}$ 、中至重度软组织受累、突眼度 $\geq 3\text{ mm}$ 、非持续性或持续性复视、轻度角膜外露。威胁视力指存在重度角膜外露或视神经受压。

5. 治疗

TED 的治疗方式包括一般处理措施、药物治疗、眼眶放疗和手术治疗。改善症状的局部措施包括眼罩、人工泪液、睡觉时抬高头部和避免使用眼部化妆品。对于轻度、活跃的 TED 患者,局部人工泪液是维持眼表健康的关键[6]。

糖皮质激素是 TED 的首选药物,但在 20%~30%的病例中,糖皮质激素反应不佳或不存在反应,10%~20%的患者在停药后复发[3]。糖皮质激素可以口服、静脉或球后给药,最有效的给药途径是静脉给药。静脉给药推荐剂量为甲泼尼龙 500 mg/周,持续 6 周,然后 250 mg/周,再持续 6 周。在威胁视力的患者中,一线治疗是高剂量的甲泼尼龙,推荐剂量为 500~1000 mg/天,连续 3 天,1 周后重复给药,但累积剂量不应超过 8 g。在一项研究中,在发生的 7 例死亡病例中,除 1 例外,所有病例的静脉注射甲泼尼龙(IVMP)累积剂量均超过 8 g,因此不建议累积剂量超过 8 g [3]。接受 IVMP 的患者应监测不良反应,包括心律失常、高血糖、高血压、感染、骨质疏松症、库欣综合征等,并予以足够的护胃和补钙治疗[9]。

流行病学研究表明,自身免疫性甲状腺炎、Graves 病和甲状腺肿的风险增加均与低硒状态有关[10]。在 Wu 等人的研究中[11],硒充足县的病理性甲状腺疾病(甲状腺功能减退症、亚临床甲状腺功能减退症、自身免疫性甲状腺炎和甲状腺肿大)的患病率显著低于低硒县(18.0% vs 30.5%; $P < 0.001$)。硒这种药物可以减轻症状、改善生活质量和降低患严重 TED 的风险。硒可用于轻度 TED。据报道,与安慰剂相比,100 μg 每天两次的剂量,持续 6 个月与生活质量改善、减少眼睛受累和延缓 TED 进展相关[3]。尽管建议仅适用于 Graves 眼病患者,但临床医生仍将补硒治疗广泛用于其他甲状腺表型。

在大多数情况下,免疫抑制剂用于糖皮质激素治疗失败或中至重度活动性 TED 复发的患者。环孢素可抑制 Th1 辅助细胞,导致白细胞介素-2 和 γ -干扰素表达降低。环孢素单药治疗的效果不如口服泼尼松,因此应与其他药物联合使用。对于糖皮质激素耐药患者,环孢素与口服激素联合使用,可减少激素用量[3]。2021 年 EUGOGO 临床实践指南推荐联合使用 IVMP 和麦考酚酯作为活动性中至重度 TED 的一线治疗[12]。它主要通过抑制 T 细胞和 B 细胞发挥作用,从而影响抗体的产生。指南中强调了两种疗法应同时开始以获得最佳治疗效果。

EUGOGO 指南提到了三种作为中至重度活动性疾病治疗的二线药物:托珠单抗、利妥昔单抗和替妥木单抗[12]。托珠单抗是一种针对白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)受体的单克隆抗体。该药物通过抑制 IL-6 起作用,IL-6 是通过 T 细胞活化和促炎蛋白的表达引起炎症的关键介质。IL-6 还在 B 细胞的成熟和分化中发挥作用,导致抗体产生和眼眶内的体积扩张[13]。利妥昔单抗是一种抗 CD20 的单克隆抗体,可降低 TRAb 水平并消耗甲状腺和眶后组织中的 B 细胞[6]。替妥木单抗是一种 IGFR-1 部分拮抗剂。靶向与眼眶成纤维细胞上的 TSHR 共定位的 IGFR-1 受体,IGF-1 的激活导致细胞内级联反应,产生许多与 TED 相关的典型体征和症状。美国食品药品监督管理局和巴西卫生监管署已批准将替妥木单抗用于治疗任何严重程度、活性和持续时间的 TED [14]。替妥木单抗是第一个成功实现药物眼眶减压并大大改善眼

球突出的治疗方法。虽然该药物不太可能完全取代手术眼眶减压术, 但其影响巨大。

眼眶放射治疗的确切方案尚未达成共识, 但广泛采用 20 Gy 的剂量, 分 2 周给药(每日 10 次) [15]。对于患有严重糖尿病视网膜病变或高血压的患者, 不建议进行这种治疗, 因为这种治疗存在疾病进展的风险。年轻患者接受治疗后患癌症的风险略有增加[16]。

TED 的手术治疗用于非活动期患者或对药物治疗无反应的威胁视力的紧急治疗。常见手术方式包括眼眶减压、斜视手术和眼睑手术[17]。

6. 预后

目前已有较多研究对中至重度 TED 患者 IVMP 治疗后临床结果的预测因素进行评估。对于可能引起治疗反应不佳的因素应引起重视, 提前干预。Kemchoknatee 等人发现年龄越大、病程越长、初始视力差和眼眶突出是预测泰国人群对 IVMP 治疗反应不佳的危险因素[18]。在 Zloto 等人的研究中, 血清促甲状腺免疫球蛋白(TSI)升高与中至重度 TED 一线 IVMP 单药治疗失败有关, 与一线 IVMP 单药治疗反应良好的患者相比, 接受二线治疗的患者血清 TSI 水平更高[19]。Li 等人的研究显示治疗前 CAS 越高, IVMP 治疗的效果越好。治疗前双眼最大 CAS 与治疗效果呈独立正相关, 而治疗前 CD3+ T 细胞的百分比与治疗效果呈独立负相关。基于 ROC 分析结果, 发现当 CAS > 2.5 (敏感性 93.3%, 特异性 62.5%)时, IVMP 治疗更有效。据此他们认为治疗前双眼 CD3+ T 细胞百分比联合治疗前最大 CAS (AUC = 0.906)或治疗后 CD3+ T 细胞百分比联合治疗前最大 CAS 在双眼(AUC = 0.925)方面的预测效果优于其中单独一个变量。可作为临床实践中确定 IVMP 治疗适应症和预后的有用工具[20]。Wang 等人认为眼部症状的持续时间越短, IVMP 治疗的效果越好。因此, 及时诊断和治疗(13 个月内)很重要。其次, 甲状腺功能的正常恢复提高了 IVMP 的疗效[21]。Park 等人提出 TRAb 和促甲状腺抗体(Thyroid-stimulating antibody, TSAb)水平升高是治疗结果不良的重要预测因子。对于中至重度活动性 TED 患者, 在整个治疗过程中监测 TRAb 和 TSAb 可能为治疗预后提供有价值的见解, 并有助于判断是否需要增加 IVMP 剂量或寻找替代治疗方案[22]。Hu 等人还发现治疗效果与治疗前甘油三酯水平之间存在显著关系(OR = 0.090, P = 0.001)。定期监测甘油三酯水平有助于了解患者预后, 必要时改变治疗策略[23]。

此外, 放射性碘治疗(RAI)传统上被认为是 TED 的危险因素, 通常避免用于活动性疾病患者。然而, 据报道, 它与已有 TED 的进展有关, 而较少见的是与新发 TED 有关[22]。Alkmim 等人发现在激素治疗期间接受 RAI 的患者的反应率高于激素治疗后(P = 0.032), 与完全未接受 RAI 治疗的患者相似(P = 0.599)。即与冲击治疗反应相关的唯一因素是 RAI 的时机, 这表明它与冲击治疗同时使用似乎是安全的[24]。

参考文献

- [1] Hall, A.J.H. and Topliss, D.J. (2022) Medical and Surgical Treatment of Thyroid Eye Disease. *Internal Medicine Journal*, **52**, 14-20. <https://doi.org/10.1111/imj.15067>
- [2] Bartalena, L., Piantanida, E., Gallo, D., Lai, A. and Tanda, M.L. (2020) Epidemiology, Natural History, Risk Factors, and Prevention of Graves' Orbitopathy. *Frontiers in Endocrinology*, **11**, Article ID: 615993. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.615993>
- [3] Szelog, J., Swanson, H., Sniegowski, M.C., et al. (2022) Thyroid Eye Disease. *Missouri Medicine*, **119**, 343-350.
- [4] Smith, T.J., Cockerham, K., Lelli, G., Choudhary, C., Taylor, S., Barretto, N., et al. (2023) Utility Assessment of Moderate to Severe Thyroid Eye Disease Health States. *JAMA Ophthalmology*, **141**, 159-166. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2022.3225>
- [5] Cockerham, K.P., Padnick-Silver, L., Stuert, N., Francis-Sedlak, M. and Holt, R.J. (2021) Quality of Life in Patients with Chronic Thyroid Eye Disease in the United States. *Ophthalmology and Therapy*, **10**, 975-987. <https://doi.org/10.1007/s40123-021-00385-8>
- [6] Hoang, T.D., Stocker, D.J., Chou, E.L. and Burch, H.B. (2022) 2022 Update on Clinical Management of Graves Disease

- and Thyroid Eye Disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, **51**, 287-304. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2021.12.004>
- [7] Yu, C.Y., Ford, R.L., Wester, S.T. and Shriver, E.M. (2022) Update on Thyroid Eye Disease: Regional Variations in Prevalence, Diagnosis, and Management. *Indian Journal of Ophthalmology*, **70**, 2335-2345. https://doi.org/10.4103/ijo.ijo_3217_21
- [8] Pouso-Diz, J.M., Abalo-Lojo, J.M. and Gonzalez, F. (2020) Thyroid Eye Disease: Current and Potential Medical Management. *International Ophthalmology*, **40**, 1035-1048. <https://doi.org/10.1007/s10792-019-01258-7>
- [9] Bartalena, L. and Tanda, M.L. (2009) Graves' Ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine*, **360**, 994-1001. <https://doi.org/10.1056/nejmcp0806317>
- [10] Winther, K.H., Rayman, M.P., Bonnema, S.J. and Hegedüs, L. (2020) Selenium in Thyroid Disorders—Essential Knowledge for Clinicians. *Nature Reviews Endocrinology*, **16**, 165-176. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0311-6>
- [11] Wu, Q., Rayman, M.P., Lv, H., Schomburg, L., Cui, B., Gao, C., *et al.* (2015) Low Population Selenium Status Is Associated with Increased Prevalence of Thyroid Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **100**, 4037-4047. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2222>
- [12] Bartalena, L., Kahaly, G.J., Baldeschi, L., *et al.* (2021) The 2021 European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) Clinical Practice Guidelines for the Medical Management of Graves' Orbitopathy. *European Journal of Endocrinology*, **185**, G43-G67.
- [13] Tanaka, T., Narazaki, M. and Kishimoto, T. (2014) IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **6**, a016295-a016295. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>
- [14] Moledina, M., Damato, E.M. and Lee, V. (2024) The Changing Landscape of Thyroid Eye Disease: Current Clinical Advances and Future Outlook. *Eye*, **38**, 1425-1437. <https://doi.org/10.1038/s41433-024-02967-9>
- [15] Kahaly, G.J., Rösler, H., Pitz, S. and Hommel, G. (2000) Low- versus High-Dose Radiotherapy for Graves' Ophthalmopathy: A Randomized, Single Blind Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **85**, 102-108. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.1.6257>
- [16] Tanda, M.L. and Bartalena, L. (2012) Efficacy and Safety of Orbital Radiotherapy for Graves' Orbitopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **97**, 3857-3865. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2758>
- [17] Barbesino, G., Salvi, M. and Freitag, S.K. (2022) Future Projections in Thyroid Eye Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **107**, S47-S56. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac252>
- [18] Kemchoknatee, P., Tangon, D. and Srisombut, T. (2023) A Single-Center Analysis of Visual Outcomes and Associated Factors after Intravenous Methylprednisolone Treatment for Dysthyroid Optic Neuropathy. *BMC Ophthalmology*, **23**, Article No. 32. <https://doi.org/10.1186/s12886-023-02789-5>
- [19] Zloto, O., Rosset, A., Priel, A., Landau-Prat, D., Cukierman-Yaffe, T., Shavit, R., *et al.* (2023) Elevated Serum Thyroid Stimulating Immunoglobulin Linked to Failure of First-Line Intravenous Methylprednisolone Monotherapy in Moderate-to-Severe Thyroid Eye Disease. *Eye*, **38**, 687-690. <https://doi.org/10.1038/s41433-023-02748-w>
- [20] Li, H., Wang, B., Li, Q., Li, Q., Qiao, J., Lin, D., *et al.* (2023) T Cell Subsets Are Associated with Clinical Activity and Efficacy of 4.5 g Intravenous Glucocorticoid for Moderate-to-Severe Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *Endocrine Research*, **48**, 55-67. <https://doi.org/10.1080/07435800.2023.2219734>
- [21] Wang, Y., Zhang, S., Zhang, Y., Liu, X., Gu, H., Zhong, S., *et al.* (2018) A Single-Center Retrospective Study of Factors Related to the Effects of Intravenous Glucocorticoid Therapy in Moderate-to-Severe and Active Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *BMC Endocrine Disorders*, **18**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0240-8>
- [22] Park, J., Kim, J., Kim, S.S. and Choi, H. (2023) Prognostic Significance of Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Antibodies in Moderate-to-Severe Graves' Orbitopathy. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article ID: 1153312. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1153312>
- [23] Hu, S., Wang, Y., He, M., Zhang, M., Ding, X. and Shi, B. (2018) Factors Associated with the Efficacy of Intravenous Methylprednisolone in Moderate-to-Severe and Active Thyroid-Associated Ophthalmopathy: A Single-Centre Retrospective Study. *Clinical Endocrinology*, **90**, 175-183. <https://doi.org/10.1111/cen.13855>
- [24] Alkmim, N.R., Rajão, K.M.A.B., Figueiredo, A.R.P., *et al.* (2024) Predictive Factors for Treatment Response in Active Thyroid Eye Disease. *Annales d'Endocrinologie (Paris)*.